ITEM 317 : MYELOME MULTIPLE

Myélome multiple = maladie de Kahler : hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux, envahissant la moelle hématopoïétique
- 1% des cancers, 10% des hémopathies malignes, **4000 cas/an** en France, âge moyen = **70 ans** (très rare < 40 ans, pas chez l'enfant)
- FdR : radiations ionisantes, pesticides, benzène, état pré-myélomateux (MGUS)

Diagnostic positif

- Forme habituelle : infiltration plasmocytaire médullaire + Ig monoclonales sériques et/ou urinaires + atteinte osseuse + cytopénie (principalement anémie centrale)

C

- **Patient asymptomatique** (20%) : exploration d'une ↗ VS, d'une EPP anormale ou d'une protéinurie…
- **AEG,** sans fièvre (en dehors des épisodes infectieux)
- **Douleurs osseuses** (70%) : habituellement du **squelette axial** (rachis, côtes, bassin), d'apparition brutale
- Autres manifestations osseuses : **fracture pathologique, tuméfaction osseuse** (plasmocytome)
- **Syndrome médullaire** : **anémie**, moins fréquemment **thrombopénie, neutropénie**
- Complication inaugurale : - **Insuffisance rénale, hypercalcémie, complication osseuse** ou **infectieuse**
  - Plus rarement : **compression médullaire, syndrome d'hyperviscosité**

→ Sans syndrome tumorale : sans splénomégalie, hépatomégalie ni ADP

Bio

VS

- **VS très augmentée** (100 mm) dans 85% des cas, parfois peu augmentée, voire normale (myélome multiple à chaînes légères, non excrétant ou cryoglobuline précipitant à basse température)
- Attention : pas d'intérêt de la CRP ni dans le diagnostic ni dans le pronostic

NFS

- **Anémie normocytaire, normochrome**, **arégénérative** : par infiltration plasmocytaire médullaire massive, insuffisance rénale, déficit relatif en EPO, cytokines anti-érythropoïétiques, hémodilution
- Frottis sanguin : **rouleaux érythrocytaires**
- **Leucopénie** et **thrombopénie** : rares, de mauvais pronostic (masse tumorale importante)
- **Plasmocytes circulant** : exceptionnel au diagnostic (**leucémie à plasmocyte** : 2%)

Anomalie des protéines

- **Protidémie totale souvent élevée** avec **hypoalbuminémie**
- **EPP** : **pic à base étroite** (80%), correspondant à la présence d'une **protéine monoclonale** dans la zone des gammaglobulines (rarement en **β** (IgA) ou **α2**), associé à une **hypogammaglobulinémie**

→ Absence de pic: - **Myélome multiple à chaînes légères** : hypogammaglobulinémie souvent sévère
- Plus rarement **myélome multiple non excrétant** ou **non sécrétant**

- **Dosage pondéral des Ig** : ne doit plus complété l'EPP = il permettait d'apprécier l'hypogammaglobulinémie qui ne se mesure plus de cette façon depuis la mesure du composant monoclonal par intégration du pic à la base (hypogamma = total gamma – pic monoclonal)
- **Immunofixation** (typage de l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde et légère) :
  - **65%** d'isotype IgG
  - **15%** à chaînes légères (κ ou λ)
  - **15%** d'isotype IgA
  - 5% de variants rares

→ L'isotype de la protéine monoclonale ne se modifie pas en cours d'évolution (suivi inutile)
- **Dosage des chaînes légères libres du sérum** : **κ** (2/3 des cas), **λ** (1/3 des cas) et **ratio κ/λ**
- **Electrophorèse** et **immunofixation des protéines urinaires de 24h** : protéinurie à chaînes légères dans 90% des cas (ou **protéinurie de Bence-Jones** : précipite à 70°C et se redissout à ébullition)

→ La BU ne détecte pas les chaînes légères dans les urines

Myélo-gramme

= Nécessaire au diagnostic : **infiltration médullaire plasmocytaire ≥ 10%** des éléments nucléés
- **Anomalies morphologiques = plasmocytes dystrophiques** (non indispensable au diagnostic) : cytoplasme très basophile, noyau ovalaire excentré
- **Analyse cytogénétique** des plasmocytes (**caryotype, FISH**) = pronostic : **t(4 ;14), délétion 17p**

→ **Biopsie ostéomédullaire** nécessaire en cas de myélogramme non contributif / recommandée dans le bilan des plasmocytes supposés « solitaires » pour être certain d'écarter un excès de plasmocytes.

<table>
<tr><td rowspan="3">Diagnostic positif</td><td></td><td>Bilan initial</td><td>- Recherche de complications : bilan rénal (créatininémie et clairance de la créat), calcémie
- Pronostic : β2-microglobuline ++, albuminémie, LDH sérique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PC</td><td rowspan="2">Bilan osseux</td><td>- Bilan radiologique standard : crâne (F + P), rachis complet (F + P), bassin (F), thorax (F + P), grils costaux, humérus et fémurs (F) et de tout site douloureux
➞ La radiologie standard n’est plus la référence, il sera préféré un TDM faible dose du corps entier non injecté
- La scintigraphie osseuse n’a aucun intérêt (inhibition des ostéoblastes : aucune fixation)
- IRM rachis + bassin, voire IRM corps entier = meilleure visualisation des lésions (si Rx normales) et des complications médullaires (épidurite, rupture du mur vertébral postérieur…),permet d’observer les lésions prélytiques dans les MM asymptomatiques.
- TEP scanner : de plus en plus pratiqué, il était déjà recommandé dans le myélome non sécrétant pour le suivi quand aucun des tests biologiques n’est considéré comme mesurable. Va devenir un élément essentiel de l’évaluation de la MRD.</td></tr>
<tr><td>Aspect des lésions</td><td>- Ostéoporose (ostéopénie), parfois isolée
- Lésions ostéolytiques = géodes/lacunes « à l’emporte-pièce » (sans liseré de condensation périphérique) : prédominant dans les zones les plus hématopoïétiques (rachis, côtes, sternum, crâne, extrémités proximales des fémurs et des humérus)
- Fractures, tassement vertébral en galette
➞ Sans lésion osseuse en radiologie standard dans 10 à 20% des cas : lésion myélomateuse retrouvée à l’IRM dans 50% des cas
➞ Reminéralisation rare sous traitement spécifique (même chez les bons répondeurs)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Formes cliniques</td><td colspan="2">Myélome symptomatique</td><td>- Critères CRAB : - Hypercalcémie > 2,75 mmol/L - Insuffisance rénale < 40 ml/min
- Anémie < 10 g/L - Bone : ≥ 2 lésions osseuses</td></tr>
<tr><td colspan="2">Myélome indolent</td><td>- Pic monoclonale > 30 g/L et/ou plasmocytes médullaires ≥ 10%, sans atteinte d’organe
➞ Evolution vers un stade symptomatique avec un délai variable (jusqu’à plusieurs années)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Myélome asymptomatique mais biologiquement actif</td><td>- Profil asymptomatique mais évolution dans 60-80% des cas vers un myélome avec MRE dans les 2ans et presque 100% dans les 5 ans.
- Myélome important à identifier le plus tôt possible car peut bénéficier d’une prise en charge thérapeutique précoce et ainsi limiter le risque de MRE
- Diagnostic selon 3 critères : les sFLC / IRM / plasmocytose médullaire
- Critères qui évoluent mais constituent un complément aux critères CRAB pour identifier les patients qui doivent bénéficier d’une prise en charge thérapeutique</td></tr>
<tr><td colspan="2">Plasmocytome solitaire</td><td>= Lésion ostéolytique plasmocytaire unique : souvent au niveau de la face, ou parfois atteinte extra-osseuse (VADS (nasopharynx, sinus…), de meilleur pronostic)
- Absence d’infiltration plasmocytaire médullaire des autres sites, Rx et IRM normales
- Absence ou faible taux d’Ig monoclonale, sans hypogammaglobulinémie
- Traitement de choix : radiothérapie localisée et/ou exérèse chirurgicale
➞ Evolution fréquente vers l’apparition de nouvelles lésions lytiques ou un myélome multiple</td></tr>
<tr><td colspan="2">Selon l’immunoglobuline monoclonale</td><td>- Myélome multiple à chaîne légère isolée (15%) = hypogammaglobulinémie sans pic monoclonal (VS normale, sans hématies en rouleau) : atteinte rénale plus fréquente, pronostic plus péjoratif
- Myélome multiple type IgD (2%) : de mauvais pronostic, souvent de type λ
- Myélome à Ig monoclonale précipitant à basse température (cryoglobuline)
- Myélome non excrétant (Ig cytoplasmique) ou non sécrétant (sans production d’Ig) (2%)
- Autre (exceptionnel) : myélome biclonal, myélome à IgM ou à IgE</td></tr>
<tr><td colspan="2">Myélome ostéo-condensant</td><td>= Très rare : associé à une neuropathie sensitivo-motrice, diffuse et progressive, dans 30-50% des cas (pour 3% dans la forme habituelle du myélome multiple), voire un syndrome POEMS</td></tr>
<tr><td colspan="2">Leucémie à plasmocytes</td><td>- Présentation proche d’une leucémie aiguë : anémie et thrombopénie sévère, plasmocytose sanguine > 2 G/L (ou 20% des leucocytes), hépatosplénomégalie, fièvre
➞ Souvent à un stade tardif, de pronostic très péjoratif</td></tr>
</table>

Pronostic

- Forme de mauvais pronostic : isotype IgA ou IgD, chaînes légères de type λ, myélome à chaînes légères
- **Score pronostique ISS** : - Stade 1 = **β2-microglobuline < 3,5 mg/L**, **albumine ≥ 35 g/L** → survie médiane = 62 mois
  - Stade 2 = intermédiaire → survie médiane = 44 mois
  - Stade 3 = **β2-microglobuline > 5,5 mg/L** → survie médiante = 29 mois
- **Score pronostic R-ISS** : selon la **β2-microglobulinémie**, **l'albuminémie**, le **caryotype** et le **taux de LDH**

Terrain	- Age élevé	TTT	- Chimiorésistance
Masse tumorale	- β2-microglobulines élevée - Anémie/thrombopénie - Lésions lytiques étendues - Créatininémie élevée	Malignité intrinsèque	- Anomalie chromosomique : **t(4;14)** ou **del(17p)** - Albumine sérique basse - CRP et LDH élevés - Cytologie plasmoblastique

Complication

Osseuse	**- Fracture pathologique, tassement vertébral** avec risque de **compression médullaire** ou **radiculaire** - **Hypercalcémie maligne**
Rénale	= **50%** des patients développent une insuffisance rénale (dont 20% au diagnostic) : multifactorielle - IRA avec protéinurie de chaînes légères d'Ig : **néphropathie à cylindres myélomateux** - Protéinurie glomérulaire à albumine : **amylose AL** ou **syndrome de Randall** - Tubulopathie proximale : **syndrome de Fanconi** (exceptionnel) - Hypercalcémie : **IRA fonctionnelle** sur hypercalcémie aiguë**, néphrocalcinose** → Indication de **PBR** : - Insuffisance rénale **sans facteur déclenchant** - **Albuminurie > 1 g/j**, en l'absence de lésion d'amylose/Randall en périphérie - Bilan lésionnel et évaluation de la réversibilité d'une tubulopathie myélomateuse
Infection	= 1ère cause de décès : immunodépression par hypogammaglobulinémie et/ou neutropénie - Principalement à **CGP** (**pneumocoque**) et **BGN** : **septicémie**, **pneumopathie**, **méningite**, **urinaire**, **ORL**…
Amylose AL	= **5 à 15%** des cas : dépôt de chaînes légères, le plus souvent **λ**, constituant des structures fibrillaires - Atteinte : **neuropathie périphérique**, **syndrome néphrotique**, **atteinte cardiaque**, **canal carpien**… - Diagnostic : **biopsie d'organe avec coloration au Rouge Congo** ou **étude immunohistochimique**
Hémato-logique	- **Insuffisance médullaire** par **envahissement** : **anémie**, plus rarement **thrombopénie** ou **neutropénie** - **Syndrome d'hyperviscosité** (rare : pic très élevé, surtout **IgA dimérique**) : **céphalées, vertiges, somnolence** jusqu'au **coma, hypoacousie, baisse d'acuité visuelle, syndrome hémorragique** - **Cryoglobulinémie de type 1**
Autres	- **Syndrome myélodysplasique** et **leucémie** : secondaire aux alkylants au long cours (rare : 2-3%) - **Syndrome POEMS** (surtout dans le myélome ostéocondensant) : **Polyneuropathie périphérique**, Organomégalie (**hépatosplénomégalie**), Endocrinienne (**diabète**, **insuffisance surrénalienne**), composant **Monoclonal** (MGUS, plasmocytome ou myélome) et *Skin* (**dépilation**, **hyperpigmentation, œdème**),

Complications rénales

Tubulopathie myélomateuse

= Néphropathie tubulo-interstitielle à cylindres myélomateux = complication rénale la plus fréquente du myélome : liée à la précipitation intra-tubulaire de chaînes légères d'Ig monoclonales
- Plus fréquente en cas de myélome à chaînes légères et de myélomes à IgD
- Facteurs favorisants : - **Hypercalcémie**
  - **Déshydratation extracellulaire** (toute cause)
  - **Infections urinaires**
  - **Médicaments** : - Néphrotoxique **: aminosides, produit de contraste iodé…**
    - Modifiant l'hémodynamique rénale : **AINS, IEC, ARA2…**

Dg
- **IRA** : souvent sévère, isolée (sans hématurie, HTA ni œdème), volontiers révélatrice
- **Protéinurie** : souvent à fort débit (**> 2 g/j** dans 50% des cas), essentiellement constituée de chaînes légères Ig avec discordance évocatrice entre la BU et le dosage pondérale
- **Dosage pondérale de protéinurie/24h + EPU** : **pic étroit de globulines**, **albumine < 10%**
  → La présence d'une **albuminurie > 1 g/j** doit faire rechercher une autre cause
- **Immunofixation des protéines urinaires** : chaînes légères monoclonales urinaires
- **Dosage des chaînes légères sériques** : diagnostic peu probable si **< 500 mg/L**

PBR
→ Non systématique si typique : IRA avec protéinurie de chaînes légères

Indication
- Suspicion de dépôts tissulaires de chaînes légères monoclonales (amylose AL, Randall…) : si **albuminurie > 1 g/j** ou **manifestations extra-rénales** évocatrices (après autre biopsie tissulaire négative : BGSA…)
- **Absence de facteur favorisant**

Complications rénales

		Résultat	- **Cylindres** obstruant la lumière des **tubes distaux et collecteurs** : polychromatophiles après coloration au trichrome de Masson, traits de fracture dans le corps, avec réaction giganto-cellulaire de contact - **Altérations de l'épithélium tubulaire** - **Fibrose interstitielle** variable - IF : fixation d'**Ac anti-chaîne légère** (κ ou λ) au niveau des cylindres
	TTT		➙ Urgence médicale : limiter la précipitation urinaire des chaînes légères - Supprimer les facteurs favorisants : normovolémie, correction d'une hypercalcémie, arrêt des traitements favorisants… - **Bicarbonates IV** : maintien d'une **diurèse abondante** > **3L**/24h et **alcaline** (**pH urinaire > 7**) - **Hémodialyse** en cas d'IRA mal tolérée ou de surcharge volémique ± **membrane de dialyse de haute perméabilité** permettant une épuration des chaînes légères libres (**Myre**) **- Chimiothérapie** à débuter le plus précocement possible : **dexaméthasone** à forte dose par voie orale (↘ la synthèse des chaînes légères) + agents ne nécessitant pas d'adaptation rénale = **bortézomib** si insuffisance rénale, **thalidomide** voire **cyclophosphamide** ➙ Amélioration significative de la fonction rénale dans **50%** des cas, parfois lente
Amylose AL	= **Dépôt extracellulaire de chaînes légères monoclonales** (le plus souvent λ) à 95%, et d'autres protéines (**composant amyloïde P**) à 5%, organisé en feuillets β-plissés formant des fibrilles - Complique une **MGUS** dans la majorité des cas et un **myélome s'observe dans 5 à 15 % des MM**		
	Dg	Signes rénaux	= Manifestation la plus fréquente de l'amylose AL : souvent révélatrice - **Protéinurie** (albuminurie) constante ± **syndrome néphrotique** dans 1/3 des cas - **Insuffisance rénale** dans 50% des cas, sans hématurie ni HTA - **Augmentation de taille des reins** malgré l'insuffisance rénale
		Signes extra-rénaux	- Cardiaque : **cardiomyopathie hypertrophique** - **Atteinte hépatique** : hépatomégalie, cholestase anictérique - **Neuropathie périphérique** et **neuropathie végétative** - Signes évocateurs : **macroglossie, hématomes périorbitaires…**
		PBR	➙ Non systématique, à éviter si le diagnostic est porté sur une biopsie d'un tissus plus accessible : **glandes salivaires, graisse abdominale, intra-rectale**… **- Dépôts amyloïdes** (≥ 2 colorations positives/3) : biréfringence vert-jaune en lumière polarisée après **coloration rouge Congo**, métachromasie au **cristal violet** et fluorescence à la **thioflavine T** - Persistante après **test au permanganate de potassium** (≠ amylose AA) - Pouvant intéresser toutes les structures mais prédominant dans les **glomérules** - Initialement **mésangiale**, oblitère progressivement l'ensemble du **floculus** - Sans corrélation entre le débit de protéinurie et l'abondance des dépôts - IF : fixation d'**Ac anti-chaîne légère monoclonale** (le plus souvent lambda)
Syndrome de Randall	= **Maladie des dépôts de chaînes d'Ig monoclonales (MIDD)** : dépôts non amyloïdes d'Ig monoclonales, généralement de **chaînes légères isolées** (**LCDD**), plus rarement **lourdes** (**HCDD**) ou **mixte** (**LHCDD**) - Peut s'observer pour une **prolifération plasmocytaire** de faible masse ou un **myélome** de forte masse ➙ Pronostic rénal péjoratif : évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale		
	Dg	**- Atteinte rénale** constante et révélatrice : - **Insuffisance rénale** : de sévérité variable - **Protéinurie glomérulaire** ou **syndrome néphrotique** - Parfois : **hématurie microscopique, HTA** **- Atteintes extra-rénales** (30%, peu symptomatique) : **hépatique, cardiaque, neurologique**	
		PBR	- **Atteinte tubulaire** constante : épaississement des membranes basales tubulaires ± **Atteinte glomérulaire** hétérogènes, jusqu'à la glomérulosclérose nodulaire - IF : **dépôts de chaînes légères**, souvent **κ**, sur les membranes basales et mésangiale
Syndrome de Fanconi	= **Anomalies des transports tubulaires proximaux** : très rare - **MGUS** (le plus souvent kappa) ou **myélome**, souvent de faible masse tumorale - Autres causes : **génétique, traitement antirétroviraux**		
	Dg	- **Glycosurie** normoglycémique - **Hypo-uricémie** par fuite urinaire - **Diabète phosphaté**, **ostéomalacie** à long terme - **Insuffisance rénale** lentement progressive (50%) - **Amino-acidurie** généralisée - **Acidose métabolique tubulaire proximale** - **Hypokaliémie** avec kaliurèse inadaptée	
		PBR	= Lésions des **cellules tubulaires proximales** (site de réabsorption des chaînes légères) - Cristaux de chaînes légères (le plus souvent κ) dans le compartiment endolysosomal

TTT	**Anti-tumoral**			- **Alkylant** : **méphalan**, **cyclophosphamide** - **Corticoïdes** : **dexaméthasone** - **Immunomodulateur** (IMiD, cible la protéine céréblon) (oral): **thalidomide**, **lénalidomide**, **pomalidomide** - **Inhibiteurs du protéasome** (IV ou SC) : **bortézomib**, **carfilzomib, ixazomib** **- Ac monoclonaux thérapeutiques anti-CD38 : daratumumab et isatuximab** ➙ En cas d'insuffisance rénale **: bortézomib** à privilégier**, thalidomide** possible
		Indication		= Uniquement en cas de myélome multiple symptomatique (critère CRAB ou critères biologiques) - **< 65 ans** : - Traitement d'induction : **bortézomib** + **thalidomide** + **dexaméthasone** - Consolidation : **méphalan** à forte dose + **autogreffe de cellules souches** ± Traitement d'entretien par **lénalidomide** - **> 65 ans** (non éligible à l'autogreffe) : chimiothérapie conventionnelle par **méphalan** + **dexaméthasone** + **thalidomide** ou **bortézomib**
		EI	Thalidomide	- **Neuropathie périphérique** - **Neutropénie** - **Risque thromboembolique** élevé : prévention par **HBPM** ou **aspirine** - **Effet tératogène** majeur : contraception obligatoire
			Bortézomib	**- Neuropathie périphérique** dose-dépendante (diminué par voie SC) - Autres : **thrombopénie**, **asthénie, troubles digestifs, hypotension**
			Méphalan	**- Myélodysplasie**, **alopécie**, **trouble des phanères**, **nausées/vomissements**, **mucite**
	TTT symptomatique	Anémie		**- Transfusions** **- EPO recombinante**
		Infection		- **Antibiothérapie précoce** (en évitant les antibiotiques néphrotoxiques) - Prévention : - **Vaccination antipneumococcique** et **antigrippale** - **Immunoglobulines polyvalentes** parfois utilisées
		Atteinte osseuse		**- Bisphosphonates** au long cours : injection IV 1 fois/mois **- Supplémentation en vitamine D et calcium**
		Douleur osseuse		- **Antalgique** de palier adapté, en évitant les AINS **- Radiothérapie localisée** sur un site douloureux malgré chimiothérapie
		Lésion à haut risque de fracture		= Fémur ou humérus : - **Chirurgie préventive** : **enclouage centromédullaire** - **Radiothérapie localisée**
		Epidurite ou compression médullaire		= Urgence : IRM médullaire ➙ avis neurochirurgical - **Laminectomie décompressive** ± suivie d'une **radiothérapie** - **Radiothérapie + dexaméthasone** à forte posologie
		Hypercalcémie		= Urgence thérapeutique : **hydratation, bisphosphonates, corticoïdes**
TTT	Evolution sous traitement			- Médiane de survie = **8 à 10 ans** chez les patients < 65 ans, **5 à 6 ans** chez les patients > 65 ans
			Réponse thérapeutique partielle	- Définition : ↘ **> 50%** du taux d'Ig monoclonale sérique et/ou ↘ **> 90%** de l'excrétion urinaire des chaînes légères
			Réponse thérapeutique complète	- Normalisation de la plasmocytose médullaire - Disparition du composant monoclonal **en immunofixation**
			Phase de plateau	= Diminution de l'activité proliférante de la tumeur : durée variable (12 à 18 mois), toujours suivie d'une rechute ➙ Arrêt de la chimiothérapie par alkylant
			Rechute	- En moyenne **1 à 4 rechutes** entre le diagnostic et le décès ➙ Reprise de la chimiothérapie : réponses plus rares et plus courtes
	En 2nd intention			- **2e autogreffe** possible chez les patients éligibles - **Daratumumab** = Ac monoclonal anti-CD38 : si myélome réfractaire ou rechute
	Myélome asymptomatique			- **Abstention thérapeutique** - Surveillance clinique et biologique rapprochée ➙ traitement si symptomatique

SYNDROME D'HYPERVISCOSITE SANGUINE

= Altération de la fluidité sanguine ou plasmatique entraînant un défaut d'oxygénation tissulaire
- Hyperviscosité sanguine = liée à **hypergammaglobulinémie monoclonale** ou **polyclonale** : **myélome, Waldenström…**
- Hyperviscosité cellulaire = liée à une élévation des éléments figurés du sang **: leucémie aiguë hyperleucocytaire** (leucostase : LAM5 principalement), **polyglobulie, LLC**

Diagnostic	C	- Triade : - **Saignement cutanéo-muqueux** : épistaxis, gingivorragie, atteinte cutanée… - **Troubles visuels** : baisse d'acuité visuelle, diplopie - **Manifestations neurologiques** : céphalées, vertiges, acouphène, ataxie, chorée, déficit focal, voire trouble de la conscience, jusqu'au coma - **Manifestation thrombotique** - Autres manifestations : **asthénie, faiblesse musculaire, insuffisance cardiaque à haut débit**
	PC	- Anomalies biologiques : - ↗ **VS** sans syndrome inflammatoire - **Hémodilution** : fausse anémie, fausse hypoprotidémie - Frottis : **rouleaux d'hématies** - **FO ++** : aspect très évocateurs avec vaisseaux dilatés, tortueux, hémorragies en flammèche et OVCR fréquente - **Mesure de la viscosité sanguine** (rarement réalisée)
TTT		➙ Urgence thérapeutique : réduction rapide de la viscosité sanguine - Traitement étiologique - Eviter la déshydratation - **Echange plasmatique** en cas de signes neurologiques, saignement non contrôlé, de signes respiratoires ou de manifestation thrombotique

GAMMAPATHIE MONOCLONALE

Gammapathie monoclonale = présence dans le sang d'une Ig ou partie d'Ig (surtout chaînes légères) monoclonales

DD

- **Protéine non Ig** : protéine de l'inflammation (haptoglobine… ➝ α2), transferrine et fibrinogène (➝ β)
- **Hypergammaglobulinémie polyclonale** : bande large

Etiologie

MGUS 60%	= **Gammapathie monoclonale de signification indéterminée** : pic monoclonal < 30 g/L - Très fréquent : **1%** de la population entre 60 et 70 ans, jusqu'à **10%** des sujets âgés > 80 ans - Diagnostic d'élimination : bilan clinique et biologique normal et **pic stable pendant 1 an** - **Absence d'IgD** ou de **chaînes légères libres** (presque toujours malin) - **Transformation maligne** (myélome ou Waldenström) dans **10%** des cas : risque = **1%/an** - **Surveillance à vie** tous les 6 mois/1 an : clinique et biologique (**NFS, créatininémie, calcémie, EPS**)
Myélome 20%	**= Infiltration plasmocytaire médullaire** - Généralement IgG, IgA ou à chaînes légères
Maladie de Waldenström	= **Lymphome lympho-plasmocytaire** : Infiltration lympho-plasmocytaire - **Ig monoclonale d'isotype M** : pic en β ou en γ-globulines - **Syndrome tumoral** : **ADP, splénomégalie** - **Cytopénie** - Pathologie liée à l'IgM : - **Hyperviscosité sanguine** **- Agglutinine froide** **- Amylose** **- Anémie auto-immune, thrombopénie auto-immune** **- Cryoglobuline** **- Neuropathie périphérique à anti-MAG**
Maladies des dépôts	- **Amylose AL** : dépôts de chaînes légères (habituellement λ), primitive ou 2ndr à un myélome - **Maladie des chaînes légères** (**syndrome de Randall**) : dépôts non amyloïdes de chaînes légères (habituellement κ) avec atteinte rénale prédominante - **Maladie des chaînes lourdes** : synthèse incomplète de chaînes lourdes d'Ig, sans chaînes légères
Autres	- **Hémopathie maligne** autre : surtout **lymphoïde** (**leucémie lymphoïde chronique** ou **lymphome**) - **Cancer solide** - **Infection** - **Maladie auto-immune** : **Goujerot-Sjögren**… - **Immunodépression** - **Hépatopathie** - **Cryoglobulinémie**, **maladie chronique des agglutinines froides**

CAT

1ère bilan				- Recherche de symptôme biologique : **NFS, créatininémie, calcémie** (si IgG ou IgA), **LDH** (si IgM) - Caractérisation de la gammapathie monoclonale : **immunoélectrophorèse des protéines sanguines**, **dosage des chaînes légères**, **protéinurie/24h** ± **immunoélectrophorèse des protéines urinaires** ➝ Eliminer un **myélome multiple** : **symptomatique** (critère CRAB) ou **indolent** (pic > 30 g/L)
Pic monoclonal < 30 g/L sans symptômes	Risque faible	Type **IgG** Pic **< 15 g/L**	**Ratio κ/λ normal**	= **MGUS :** - Aucun bilan complémentaire - Suivi clinique et biologique tous les 6 mois
	Risque intermédiaire/ élevé	Type **IgA** ou **IgM** Pic **> 15 g/L**	**Ratio κ/λ anormal**	- Bilan : - **Myélogramme** - **Rx osseuses, CRP, LDH, β2-microglobuline** - Si bilan normal = **MGUS** : suivi clinico-biologique

➝ **Critères HAS 2017** : avis spécialisé si **IgG > 15 g/L**, si **IgA ou IgM > 10 g/L**, chez le **sujet < 60 ans** ou si ↗ **du pic de 25%**